

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-138221

(43)Date of publication of application : 28.05.1990

(51)Int.Cl.

A61K 31/675
A61K 31/675
// C07F 9/58
C07F 9/6558
C07F 9/6574

(21)Application number : 01-168549

(71)Applicant : NISSAN CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 30.06.1989

(72)Inventor : AKIYAMA SHINICHI
SAKOTA RYOZO
SETO KIYOTOMO
SHUDO NORIMASA

(30)Priority

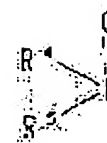
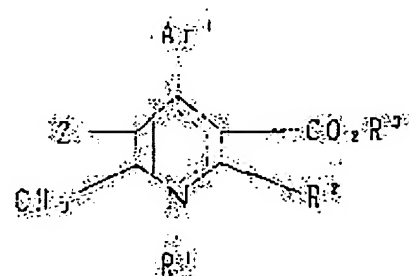
Priority number : 36319300 Priority date : 02.08.1988 Priority country : JP

(54) DRUG EFFECT ENHANCER FOR ANTICANCER AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject enhancer, containing specific pyridines as an active ingredient and effective not only against cancerous cells acquiring tolerance but also against those without tolerance.

CONSTITUTION: An enhancer containing a compound expressed by formula I [Ar1 is phenyl, pyridyl, furyl or 1,2,3-benzoxadiazol-4-yl which may be optionally substituted; the nitrogen-containing heterocyclic part is 1,4-dihydropyridine or pyridine ring; Z is formula II (R4 and R5 are OH, alkyloxy, phenyloxy, etc.) or CO2R8 (R8 is R3); R1 is R6 or CH2phenyl (R6 is alkyl), R2 is R6, (substituted) phenyl, CHO, CN, etc.; R is H, alkyl, cycloalkyl, etc.) or salt thereof. The above-mentioned compound is capable of not only suppressing or eliminating expression of tolerance in cancerous cells acquiring the tolerance but also enhancing drug effects of an anticancer agent on cancerous cells without the tolerance.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平2-138221

⑬ Int. Cl.⁵

A 61 K 31/675

// C 07 F 9/58
9/6558
9/6574

識別記号

AGA
ADU

庁内整理番号

7431-4C

⑭ 公開 平成2年(1990)5月28日

A 6917-4H
6917-4H
6917-4H

審査請求 未請求 請求項の数 5 (全17頁)

⑮ 発明の名称 抗癌剤薬効増強剤

⑯ 特 願 平1-168549

⑰ 出 願 平1(1989)6月30日

優先権主張 ⑱ 昭63(1988)8月2日 ⑲ 日本(JP) ⑳ 特願 昭63-193002

㉑ 発 明 者 秋 山 伸 一 鹿児島県鹿児島市山田町2660-93

㉒ 発 明 者 迫 田 良 三 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

㉓ 発 明 者 瀬 戸 浄 智 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内

㉔ 発 明 者 首 藤 典 正 埼玉県南埼玉郡白岡町大字白岡1470 日産化学工業株式会社生物科学研究所内

㉕ 出 願 人 日産化学工業株式会社 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

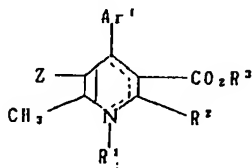
明 細 書

1. 発明の名称

抗癌剤薬効増強剤

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式(I)



(式中、Ar¹はNO₂, CF₃, Br, Cl, F, R⁴(R⁴は炭素数1~4のアルキルを意味する)、OH, OR⁴, OCHF₂, COOR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁷(R⁷はR⁴と同じ意味), CONH₂, CONHR⁴, CONR⁴R⁷, COSR⁴, SR⁴, S(O)R⁴, S(O)₂R⁴, SO₂H, SO₂R⁴, SO₂NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁷, CNおよびフェニルオキシの中から選択された1個もしくは2個の置換基によって任意に置換されてもよいフェニル、ピリジル、フリルか、2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イルを意味し;

含窒素ヘテロ環部分は1,4-ジヒドロピリジン環又はピリジン環を意味し;

Zは一般式(II)



(II)

(式中、R⁴, R⁵は同一または相異なりOH, 炭素数1~12個からなる直鎖のまたは分岐した第1または第2級アルキルオキシ、炭素数3~6の直鎖のまたは分岐した不飽和アルキルオキシ、炭素数3~6のシクロアルキルオキシ、炭素数3~6のシクロアルキルによって置換された炭素数1~6のアルコキシ、OAr²(Ar²はハロゲン原子、炭素数1~3のアルキルまたは炭素数1~3のアルコキシによって任意に置換されてもよいフェニルを意味する)、OANR⁴R⁷(Aは炭素数1~3のアルキルまたはAr²によって任意に置換されていてもよい炭素数2~6のアルキレンを意味する)、OAN(CH₂Ar²)R⁴, OAO R⁴, OACN, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁷, 1-ピペリジニルまたは1-ピロリジニルを意味するか、R⁴, R⁵が一緒になって

OYO(Yは R^a , CO_2R^a , OR^a またはAによって置換されてもよい炭素数2~4個の直鎖の、飽和または不飽和のアルキレンを意味する), $NHYO$, R^aNYO , $NHYNH$, R^aNYNH または R^aNYNR^b を意味する)か CO_2R^a (R^a は後述する R^3 と同じ意味)を意味し;

R^1 は、含窒素ヘテロ環が1,4-ジヒドロピリジン環の場合のみ存在して、 R^a , ANR^aR^b , $AN(CH_2CH_2)_xO$, AOR^a または $CH_2Phenyl$ を意味し;

R^2 は、 R^a , Ar^2 , $Ar^2CH=CH$, $Ar^2CH(OH)CH_2$, CHO , CN , CH_2OH , CH_2OR^a , $CH_2CH_2N(CH_2CH_2)_xNR^a$, NH_2 , NHR^a または NR^aR^b を意味し;

R^3 は、水素、炭素数1~12個からなる直鎖のまたは分岐したアルキル、炭素数3~6の直鎖のまたは分岐した不飽和アルキル、炭素数3~6のシクロアルキル、炭素数3~6個のシクロアルキルによって置換された炭素数1~6のアルキル、 AOR^a , $AO(CH_2)_mAr^2$ (m は0~3の整数を意味する。)、 $(CH_2)_mAr^2$, ANH_2 , $ANHR^a$, ANR^aR^b , $ANR^a(CH_2)_mAr^2$, $AN[(CH_2)_mAr^2][(CH_2)_nAr^2]$ (n は m と同じ意味であり、 Ar^2 は Ar^1 と同じ意味である。)、

(Ⅱ)で表される化合物。

(5)請求項(1), (2), (3)もしくは(4)に記載の化合物と抗癌剤を有効成分として含む抗癌剤。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明はピリジン誘導体、およびその製薬上許容される塩を有効成分とする抗癌剤薬効増強剤に関する。

(従来の技術および発明が解決しようとする問題点)

癌の化学療法は近年めざましい発展を遂げており、いくつかの癌では完全に寛解する場合も多くなっている。しかしながら多くの解決しなければならない問題も存在している。なかでも副作用の軽減、抗癌剤耐性の克服、再発・転移の防止に関しては早急に解決されなければならない問題である。また、癌の中でも多数を占めている大腸癌、胃癌、食道癌などの固形癌に対しては未だに有効な抗癌剤は見いだされていない。

1-ベンジル-4-ピペリジニル、1-ベンジル-2-ピペリジニル、2-ピリジニルメチル、3-ピリジニルメチル、AQ(Qは、 $(CH_2)_mAr^2$ により置換されてもよいピロリジンもしくはピペリジンを意味する。)、4- R^a -1-ピペラジニル、4- Ar^2 -1-ピペラジニル、4-(Ar^2) $_xCH$ -1-ピペラジニルまたは4-(Ar^2) $_xCH$ -1-(1,4-ジアザシクロヘプチル)を意味する。)

により表わされる化合物またはこれらの化合物の製薬上許容される塩を含有することを特徴とする抗癌剤の薬効増強剤。

(2)請求項(1)に記載の化合物の中で、一般式(Ⅰ)の置換基の R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 のいずれかに、塩を形成し得る塩基性窒素原子を少なくとも1個含有する化合物、またはこれらの化合物の製薬上許容される塩を含有することを特徴とする抗癌剤の薬効増強剤。

(3)請求項(2)に記載の化合物において、含窒素ヘテロ環がピリジン環である化合物。

(4)請求項(3)に記載の化合物において、Zが一般式

当初は奏効した抗癌剤が長期治療のうちに効かなくなることは、臨床の場でしばしば経験されることである。また、癌が転移した場合や再発した場合は、如何なる抗癌剤も無効な場合が多い。

その理由については種々の原因が考えられるが、なかでも癌細胞が抗癌剤に対して耐性を獲得することが、重要な要因である事が知られている。

しかも特定の抗癌剤に対して耐性を獲得した癌細胞は、化学構造も作用機序も全く異なる多くの抗癌剤に対しても同時に耐性を示す(多剤耐性)ことがある為、癌の化学療法を行なう上で重大な障害になっている。

抗癌剤の多剤耐性に関する研究は近年急速に進み、そのメカニズムの一部が解明された。それによると、耐性を獲得した癌細胞では、排出ポンプ機能をもつある種の糖蛋白(P-glycoprotein)の発現が増加しており、抗癌剤がエネルギー依存的に細胞外に汲み出され、抗癌剤の細胞内濃度が低下してしまう。

鶴尾らは、カルシウム拮抗剤の1つであるベラ

パミルが抗癌剤多剤耐性を克服することを見出した (Cancer Res. 41:1967-1972(1981)を参照)。

赤沢らは、カルシウム拮抗剤ニカルジピンがビンデシン硫酸塩の抗癌作用を増強することを報告している (癌と化学療法、11巻、943-947(1984)、を参照)。また、カルシウム拮抗剤ジルチアゼムがビンクリスチン (VCR) の薬効を増強することが報告されている (特開昭58-208222を参照)。

これら3薬剤は、いずれもカルシウム拮抗薬であるが構造的には全く類似性がなく、また、カルシウム拮抗作用の強さと抗癌剤の薬効増強作用の強さは相関しないことが知られている。

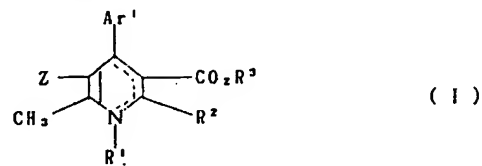
また、ある種のジヒドロピリジン系化合物が、癌細胞の制癌剤に対する感受性を高める (特開昭63-135381を参照) ことや癌の転移防止に有効 (特開昭62-87516を参照) であることなどが知られている。

本発明に係わる1,4-ジヒドロピリジン類が、カルシウム拮抗作用による強力な血管拡張作用を持ち、高血圧症、狭心症、脳循環障害に対して有効

な医薬品であることはすでに知られている (USP3, 485,847, USP3,644,627, USP3,985,758, USP4,576,934などを参照)。

一方、本発明に係わるピリジン類の生物活性については殆ど知られていない。

本発明者らは意外にも一般式 (I)



(式中、Ar¹はNO₂, CF₃, Br, Cl, F, R⁴ (R⁴は炭素数1～4のアルキルを意味する)、OH, OR⁴, OCHF₂, COOR⁴, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁷ (R⁷はR⁴と同じ意味)、CONH₂, CONHR⁴, CONR⁴R⁷, COSR⁴, SR⁴, S(O)R⁴, S(O)₂R⁴, SO₃H, SO₃R⁴, SO₃NH₂, SO₂NHR⁴, SO₂NR⁴R⁷, CNおよびフェニルオキシの中から選択された1個もしくは2個の置換基によって任意に置換されてもよいフェニル、ピリジル、フリルか、2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イルを意味し; 含窒素ヘテロ環部分は1,4-ジヒドロピリジン

環又はピリジン環を意味し;

Zは一般式 (II)



(式中、R⁴, R⁵は同一または相異なりOH, 炭素数1～12個からなる直鎖のまたは分岐した第1または第2級アルキルオキシ、炭素数3～6の直鎖のまたは分岐した不飽和アルキルオキシ、炭素数3～6のシクロアルキルオキシ、炭素数3～6のシクロアルキルによって置換された炭素数1～6のアルコキシ、OAr² (Ar²はハロゲン原子、炭素数1～3のアルキルまたは炭素数1～3のアルコキシによって任意に置換されてもよいフェニルを意味する)、OANR⁴R⁷ (Aは炭素数1～3のアルキルまたはAr²によって任意に置換されてもよい炭素数2～6のアルキレンを意味する)、OAN(CH₂Ar²)R⁴, OAOR⁴, OACN, NH₂, NHR⁴, NR⁴R⁷, 1-ピペリジニルまたは1-ピロリジニルを意味するか、R⁴, R⁵が一緒になってOYO (YはR⁴, CO₂R⁴, OR⁴またはAによって置換さ

れてもよい炭素数2～4個の直鎖の、飽和または不飽和のアルキレンを意味する)、NHYO, R⁴NYO, NHYNH, R⁴NYNHまたはR⁴NYNR⁷を意味する)かCO₂R⁴ (R⁴は後述するR⁷と同じ意味)を意味し;

R¹は、含窒素ヘテロ環が1,4-ジヒドロピリジン環の場合のみ存在して、R⁴, ANR⁴R⁷, AN(CH₂CH₂)₂O, AOR⁴またはCH₂Phenylを意味し;

R²は、R⁴, Ar², Ar²CH=CH, Ar²CH(OH)CH₂, CHO, CN, CH₂OH, CH₂OR⁴, CH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂NR⁴, NH₂, NHR⁴またはNR⁴R⁷を意味し;

R³は、水素、炭素数1～12個からなる直鎖のまたは分岐したアルキル、炭素数3～6の直鎖のまたは分岐した不飽和アルキル、炭素数3～6のシクロアルキル、炭素数3～6個のシクロアルキルによって置換された炭素数1～6のアルキル、AOR⁴, AO(CH₂)ₘAr² (mは0～3の整数を意味する。)、(CH₂)ₘAr², ANH₂, ANHR⁴, ANR⁴R⁷, ANR⁴(CH₂)ₘAr², AN[(CH₂)ₘAr²][(CH₂)ₙAr³] (nはmと同じ意味であり、Ar³はAr²と同じ意味である。)、1-ベンジル-4-ピペリジニル、1-ベンジル-2-ピ

ペリジニル、2-ピリジニルメチル、3-ピリジニルメチル、AQ(Qは、 $(CH_2)_mAr^4$ により置換されてもよいピロリジンもしくはピペリジンを意味する。)、4- R^4 -1-ピペラジニル、4- Ar^2 -1-ピペラジニル、4- $(Ar^2)_xCH$ -1-ピペラジニルまたは4- $(Ar^2)_xCH$ -1-(1,4-ジアザ-シクロヘプチル)を意味する。]

により表される化合物、もしくはこれらの化合物の製薬上許容される塩(以下、これらの化合物を本発明化合物という。)が、抗癌剤に対して耐性を獲得した癌細胞に対してその耐性発現を抑制または消失せしめるだけでなく、耐性をもたない癌細胞に対しても、抗癌剤の薬効を増強することを見出して本発明を完成した。

次に、本発明化合物に係わる一般式(I)の各置換基についてさらに具体的に説明する。

R^1 の例としては、メチル、エチル、メトキシメチル、メトキシエチル、アミノエチル、ジメチルアミノエチルおよびベンジルなどが挙げられる。

R^2 の例としては、メチル、フェニル、スチリル、

シアノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、およびヒドロキシメチルなどが挙げられる。

R^3 の例としては、水素、メチル、エチル、 n -もしくは i -プロピル、 n -、 i -、もしくは sec -ブチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、 n -オクチル、 n -デシル、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、アリル(allyl)、1-メチルアリル、2-メチルアリル、3-メチルアリル、2-プロピニル、3-ブチニル、フェニル、 p -クロロフェニル、 p -メトキシフェニル、ベンジル、 p -クロロベンジル、 p -メトキシベンジル、フェネチル、 p -クロロフェネチル、 p -メトキシフェネチル、メトキシエチル、エトキシエチル、 i -プロポキシエチル、ジメチルアミノエチル、ベンジルメチルアミノプロピル、ベンジロキシエチル、 n -プロポキシエチル、シアノエチル、メチルアミノエチル、アミノエチル、ベンジルメチルアミノエチル、ベンジルフェニルアミノエチル、1-ベンジルピペリジノ-4-イル、1-ベ

ンジルピペリジノ-2-イル、2-ピリジノメチル、4-ジフェニルメチル-1-ピペラジノエチル、4-メチル-1-ピペラジノエチル、4-フェニル-1-ピペラジノエチル、2-オキソプロピルおよびメチルチオエチルなどが挙げられる。

R^4 , R^5 の例としてはヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、 n -もしくは i -プロポキシ、 n -、 i -、もしくは sec -ブトキシ、 n -ペンチルオキシ、 n -ヘキシルオキシ、 n -オクチルオキシ、 n -デシルオキシ、シクロプロピルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロプロピルメチルオキシ、シクロプロピルエチルオキシ、シクロヘキシルメチルオキシ、シクロヘキシルエチルオキシ、アリルオキシ(allyloxy)、1-メチルアリルオキシ、2-メチルアリルオキシ、3-メチルアリルオキシ、2-プロピノキシ、3-ブチノキシ、フェニルオキシ、 p -クロロフェニルオキシ、 p -メトキシフェニルオキシ、ベンジルオキシ、 p -クロロベンジルオキシ、 p -メトキシベンジルオキシ、フェネチルオキシ、 p -クロロフェネチルオキシ、 p -メトキシ

フェネチルオキシ、メトキシエチルオキシ、エトキシエチルオキシ、 i -プロポキシエチルオキシ、ジメチルアミノエチルオキシ、ベンジルメチルアミノプロピルオキシ、ベンジロキシエチルオキシ、 n -プロポキシエチルオキシ、シアノエチルオキシ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジイソプロピルアミノ、1-ピペリジニルおよび1-ピロリジニル等が挙げられる。

R^4 , R^5 が一緒になって、環を形成する例としては、1,2-ジメチルエチレンジオキシ、1,3-プロピレンジオキシ、2,2-ジメチル-1,3-プロピレンジオキシ、1,3-ジメチル-1,3-プロピレンジオキシ、2,2-ジエチル-1,3-プロピレンジオキシ、2-エチル-1,3-プロピレンジオキシ、2-イソプロピル-1,3-プロピレンジオキシ、2-シクロブチル-1,3-プロピレンジオキシ、2,2-ジエトキシ-1,3-プロピレンジオキシ、1,1,3,3-テトラメチル-1,3-プロピレンジオキシ、1,4-ジメチル-1,4-ブチレンジオキシ、2-ジヒドロ-1,4-ブチレンジオキシ、 N -

メチル-1,3-ジメチルプロピレンアミノオキシ、N-メチル-1-メチルエチレンアミノオキシ、N,N'-ジメチルエチレンジアミノおよびN,N'-ジエチルエチレンジアミノなどが挙げられる。

Ar'の具体的な例としては、フェニル、ニトロフェニル、クロロフェニル、フルオロフェニル、トリフルオロメチルフェニル、ヒドロキシフェニル、メトキシフェニル、メトキシカルボニルフェニル、アミノフェニル、メチルアミノフェニル、ジメチルアミノフェニル、アミノカルボニルフェニル、メチルアミノカルボニルフェニル、ジメチルアミノカルボニルフェニル、メチルフェニル、メチルチオカルボニルフェニル、メチルチオフエニル、メチルスルホニルフェニル、スルホニルフェニル、メトキシスルホニルフェニル、アミノスルホニルフェニル、メチルアミノスルホニルフェニル、ジメチルアミノスルホニルフェニルおよびシアノフェニルのオルト、メタおよびパラ置換体、2,3-ジクロロフェニルおよび2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イルなどを挙げるができる。

とによって容易に得られる。

本発明の化合物は、後述するように耐性を獲得した癌細胞のみならず、耐性を有しない癌細胞に対しても抗癌剤の薬効を増強するので、患者への抗癌剤の投与量を減少することができ、毒性や副作用を減らすことができるという優れた利点を有している。また、交差耐性を克服することができることから、利用可能な抗癌剤の種類が増え、患者の症状、状態に合せた抗癌剤を選択することができるのも大きな利点である。癌の化学療法における臨床の場での重要な問題の一つに癌の再発があるが、これらはわずかに残存した薬剤耐性腫瘍細胞が再び増殖した状態と捉えられる場合が多い。

従って本発明化合物は、抗癌剤と併用することによって、薬剤耐性を消失させることができるので、全腫瘍細胞を死滅させ腫瘍を完全に寛解し、再発を防止する為に用いることができる。また、転移を防止する為に用いることもできる。さらには、多剤耐性遺伝子の発現率が高く (FOJO ら、

Cancer Res., 45, 3002-3007 (1986) を参照) 従来

本発明化合物において、一般式 (I) の置換基の R¹, R², R³, R⁴, R⁵ のいずれかに、塩を形成し得る塩基性窒素原子を少なくとも 1 個含有する化合物、またはこれらの化合物の製薬上許容される塩を含有する抗癌剤の薬効増強剤がさらに好ましい結果を与える。

本発明の化合物のうち、含窒素ヘテロ環が 1,4-ジヒドロピリジン環である化合物については、下記の日本特許公開公報に記載された特許請求の範囲に包含される化合物であり、これら公報に記載された方法に準じて合成される。

日本特許公開公報昭・59-161392, 60-69089, 60-248693, 60-258194, 61-27995, 61-30591, 61-37793, 61-63688, 61-63689, 61-210092, 61-254596, 61-257995, 62-169795, 62-195392, 63-68591, 63-115889, 63-115890, 63-115891 等。

本発明の化合物のうち、含窒素ヘテロ環がピリジン環である化合物は新規なものが含まれるが、これらに対応する 1,4-ジヒドロピリジン誘導体を硝酸、亜硝酸、クロム酸等の酸化剤で処理するこ

抗癌剤の効果が現れにくかった肺癌、肝癌、あるいは大腸癌などの固形癌に対しても、本発明の化合物と抗癌剤との併用による抗癌剤の薬効の上昇が期待できる。

本発明の化合物は、経口的に (錠剤、丸剤、散剤、カプセル剤、顆粒剤など) あるいは非経口的に (注射剤、点滴注射剤、坐剤など) 投与することができる。また、本発明化合物は、単独もしくは抗癌剤と混合して投与することもできる。

本発明化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、疾患、状態および同時に用いる抗癌剤の種類によっても変動するが、通常成人一日当たり 0.01 g から 3 g であり好ましくは、0.05 g から 1 g である。同時に使用する抗癌剤はとくに限定されないが、好ましくは、ビンクリスチン、ビンブラスチンに代表されるビンカアルカロイド類、アドリアマイシン、アクチノマイシン-D、ダウノマイシン、コルヒチンなどが挙げられる。

これらの抗癌剤の投与は、通常臨床的に用いられる投与量、投与形態でよく、本発明化合物と同

時に、もしくは本発明化合物投与前後に投与することができる。

本発明の活性成分を経口投与する場合には種々の形態があるが、例えば錠剤、顆粒、細粒、粉末、シロップ、エリキシルなどとすればよく、特に顆粒および粉末は必要に応じてカプセルに封入して単位投与形態とすることができる。

これら経口投与剤の中固形剤は通常用いられる賦形剤、例えば無水珪酸、メタ珪酸、アルミン酸マグネシウム、合成珪酸アルミニウム、乳糖、砂糖、とうもろこし澱粉、微晶質セルロースまたはヒドロキシプロピルスターチ、結合剤、例えばアラビアゴム、ゼラチン、トラガント、ヒドロキシプロピルセルロースまたはポリビニルピロリドン、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、タルクまたはシリカ、崩壊剤、例えば馬鈴薯澱粉またはカルボキシメチルセルロースカルシウム、あるいは湿潤剤、例えばポリエチレングリコール、ソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレン硬化ひまし油またはラウリル硫酸ナトリウム等を含

有してもよい。

また、錠剤は常法に従ってコーティングしてもよい。

経口投与剤の中液剤は水性または油性の乳濁液、シロップ剤等にすればよく、あるいは使用する前に適当なビヒクル(Vehicle)で再溶解し得る乾燥生成物にしてもよい。このような液剤は普通に用いられる添加剤、例えば乳化補助剤であるソルビットシロップ、メチルセルロース、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロースなど、また、乳化剤例えばレシチンソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、非水性ビヒクル、例えば分別ココナツ油、アーモンド油、落花生油、防腐剤、例えばp-ヒドロキシ安息香酸メチル、p-ヒドロキシ安息香酸プロピルまたはソルビン酸を添加してもよい。

更にまた、これらの経口投与剤には必要に応じて保存剤、安定化剤などを含有せしめても良い。

また、本発明の活性成分を注射剤にする場合には油溶液、乳化液、水溶液のような形態にすれば

よく、これらの液体には通常用いられる乳化剤、安定化剤などを含有してもよい。これら薬剤は投与方法により活性成分を1重量%以上、好ましくは5~50重量%含有することができる。

また、本発明の活性成分を通常の方法により坐剤とすることもできる。

本発明の化合物の抗癌剤の薬効増強作用を裏付ける試験結果を以下に示した。

(試験法1)

本発明の抗癌剤の薬効増強作用はMTT法により試験した。本法は、MTTが生細胞のミトコンドリア内膜の脱水素酵素などにより還元されて生成するフォルマザンを比色定量することにより細胞生存率を測定する方法である。

ヒト鼻腔表皮由来腫瘍細胞(KB-3-1)2000個、またはその多剤耐性株(KB-C2)5000個を0.18ml EME培地と共に96孔プレートに分注し、1晩培養(5%CO₂, 37℃)後所定濃度のビンクリスチン溶液20μlおよび最終濃度が10μMになるように調整した試験化合物溶液0.5μlを

加えた。

これを4日間培養後、1.1mg/ml MTT 溶液50μlを添加し、さらに4時間培養した。培地を除去後、DMSO100μlを添加して生成したフォルマザンを溶解し、570nmで比色定量した。結果は50%細胞生存率の濃度(IC₅₀)で示した。なお、抗癌剤単独の場合のIC₅₀は5000ng/mlであった。

MTT:3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-

ジフェニルテトラゾリウムブロマイド

MEM: 最小必須培地

試験結果を表1に示した。

(以下、余白)

表 1

Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
	CO ₂ Et	H	CH ₂ CH ₂ -N(CH ₂) ₂ -CH ₃	Et	5
	CO ₂ Me	H	CH ₃	Me	120
	(EtO) ₂ P(=O)-	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ Ph	30
	(EtO) ₂ P(=O)-	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ Ph	12

表 1 (続き)

Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
	CO ₂ Me	H	OH-CH ₂ -CH ₂ -Ph	N(CH ₂) ₂ Ph	6
	CO ₂ Me	H	OH-CH ₂ -CH ₂ -Ph	N(CH ₂) ₂ Ph	27
	(EtO) ₂ P(=O)-	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ Ph	15
	(EtO) ₂ P(=O)-	H	CH ₃	Ph-CH ₂ -N(CH ₂) ₂ Ph	<5

表 1 (続き)

Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
	(EtO) ₂ P(=O)-	H	CH ₃	Ph-CH ₂ -N(CH ₂) ₂ Ph	<5
	CO ₂ CH ₃	H	CH ₃	Ph-CH ₂ -N(CH ₂) ₂ Ph	13
	(EtO) ₂ P(=O)-	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ Ph	5
	(EtO) ₂ P(=O)-	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ Ph	19

表 1 (続き)

Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
	(¹ PzO) ₂ P(=O)-	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ Ph	6
	ⁿ BuO-CH ₂ -P(=O)(MeO)-	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ Ph	6
	ⁿ -HexO-CH ₂ -P(=O)(MeO)-	H	CH ₃	N(CH ₂) ₂ Ph	6
	Ph-CH ₂ -N(CH ₂) ₂ -P(=O)(CH ₃ O) ₂	H	CH ₃	CH ₃	<5

表 1 (続き)

Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
		H	CH ₃		<10
		H	CH ₃		320
		H	CH ₃		300
		H	CH ₃		68

表 1 (続き)

Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
		H	CH ₃		6
		H	CH ₃		<5
		H	CH ₃		7
		H	CH ₃		14

表 1 (続き)

Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
		—	CH ₃		<5
		H	CH ₃		250
		H	CH ₃		32

表 1 (続き)

Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
		H	CH ₃	CH ₃	7
		H	CH ₃		60
		H	CH ₃		10
		H	CH ₃		21

表 1 (続き)


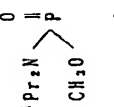


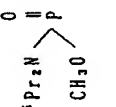


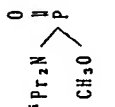


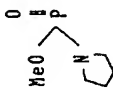

Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
		H	CH ₃		< 5
		H	CH ₃		< 10
		H	CH ₃		< 5
		H	CH ₃		52

表 1 (続き)


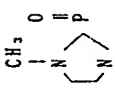


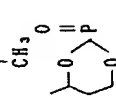


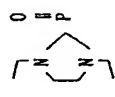


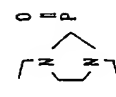

Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
		H	CH ₃		660
		—	CH ₃		52
		H	CH ₃		32
		H	CH ₃		210

表 1 (続き)


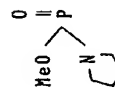


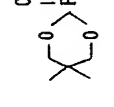


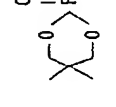


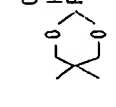

Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
		H	CH ₃		260
		H	CH ₃		5
		H	CH ₃		5
		H	CH ₃		< 5

表 1 (続き)


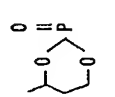


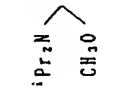

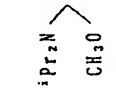


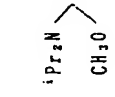

Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
		—	CH ₃		42
		H	CH ₃	Me	520
		H	CH ₃		25
		H	CH ₃		< 10

表 1 (続き)

Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
		H	CH ₃		560
		H	CH ₃		300
		H	CH ₃		<10
		H	CH ₃		120

表 1 (続き)

Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
		H	CH ₃		100
		H	CH ₃		<5
		H	CH ₃		500
		H	CH ₃		<5

表 1 (続き)

Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
		H	CH ₃		9
		H	CH ₃		41
		—	CH ₃		<5
		H	CH ₃		500

表 1 (続き)

Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
		H	CH ₃		200
		H	CH ₃		260
		H	CH ₃		35
		H	CH ₃		410

表 1 (続き)

Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
		H	CH ₃		9
		H	CH ₃		6
		H	CH ₃		50
		H	CH ₃		900

表 1 (続き)

Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
		H	CH ₃		220
		H	CH ₃		38
		H	CH ₃		130
		H	CH ₃		500

表 1 (続き)

Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
		H	CH ₃		6
		H	CH ₃		<5
		H	CH ₃		8
		H	CH ₃		200

表 1 (続き)

Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
		H	CH ₃		12
		H	CH ₃		5
		H	CH ₃		190
		H	CH ₃		5

表 1 (続き)


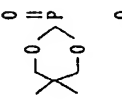


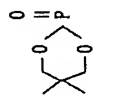


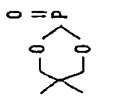
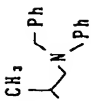

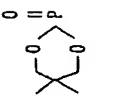
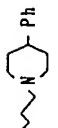
Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
		H	CH ₃		280
		H	CH ₃		6
		H	CH ₃		13
		H	CH ₃		10

表 1 (続き)


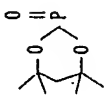
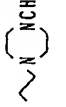

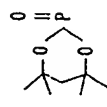
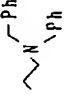

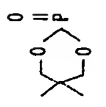


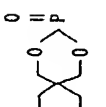
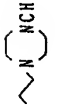
Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
		H	CH ₃		40
		H	CH ₃		28
		H	CH ₃		35
		H	CH ₃		6

表 1 (続き)


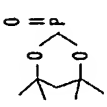


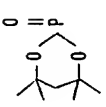



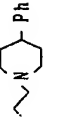

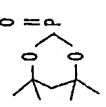
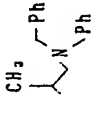
Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
		H	CH ₃		170
		H	CH ₃		20
		H	CH ₃		6
		H	CH ₃		200

表 1 (続き)


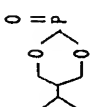
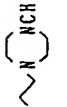

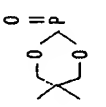
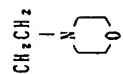
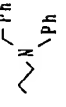

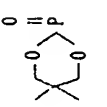


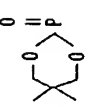



Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
		H	CH ₃		7
			CH ₃		<5
		H	CH ₃		28
		H	CH ₃		5

表 1 (続き)

Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
	CO ₂ Me	—	CH ₃		67

(以下、余白)

表 1 (続き)






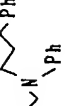


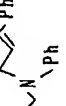







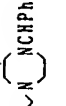

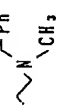


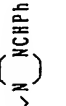
Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
		—	CH ₃		<10
		H	CH ₃		8
		H	CH ₃		500
		H	CH ₃		8

表 1 (続き)

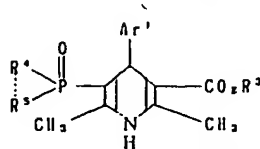
Ar ¹	Z	R ¹	R ²	R ³	IC ₅₀
		—	CH ₃		540
	CO ₂ Me	—	CH ₃		54
	CO ₂ Me	—	CH ₃		14
		—	CH ₃		6

(試験法 2)

ヒト鼻腔表皮由来腫瘍細胞(KB-3-1)、またはその薬剤耐性株(KB-C1) 300個をグルコース培地中にて16時間培養後、ビンクリスチン単独もしくはビンクリスチンと試験化合物をDMSOに溶かして加え、さらに10日間37℃で培養した。0.5%メチレンブルー溶液で細胞集落を染色し集落形成数を計数した。50%細胞集落形成を抑制する試験化合物の濃度(IC₅₀)を算出し、結果はKB-3-1に対する抗癌剤単独の場合のIC₅₀との比で表した試験結果を表2に示した。

(以下、余白)

表2 親株(KB-3-1)およびその薬剤耐性株(KB-C1)
に対するピンクリスチンの薬効増強作用



(表中のPhはPhenylを意味する。)

化合物 No.	Ar ¹	R ²	R ⁴ ---R ⁵	濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	KB-3-1	KB-C1
	無投与			0	1	1200
(1)	m-ニトロフェニル	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$	$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{O}$	10	0.2	34
(2)	m-ニトロフェニル	2-(4-ジフェニルメチル-1-ピペラジニル)エチル	$\text{OCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$	10	0.1	0.5
(3)	m-ニトロフェニル	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$	R ⁴ : CH_2O R ⁵ : CH_2O	10	0.2	14
(4)	m-ニトロフェニル	CH_3	R ⁴ : $\text{PhCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2)_3\text{O}$ R ⁵ : CH_2O	10	0.1	18
(5)	m-ニトロフェニル	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$	R ⁴ : $(\text{CH}_2)_2\text{N}$ R ⁵ : $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}$	10	0.1	0.7
(6)	m-クロロフェニル	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Ph}$	$\text{N}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$	10	0.1	1.0

(以下、余白)

次に、1,4-ジヒドロピリジン誘導体に対応する
ピリジン誘導体に酸化する代表的な方法2例につ
いて具体的に説明する。

酸化例1

5-(シス-4,6-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホ
リナン-2-イル)-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフ
ェニル)-3-ピリジンカルボン酸 4-ジフェニル
メチル-1-ピペラジノエチルエステルP-オキシ
ドの合成

5-(シス-4,6-ジメチル-1,3,2-ジオキサホス
ホリナン-2-イル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル
-4-(3-ニトロフェニル)-3-ピリジンカルボン酸 4-
ジフェニルメチル-1-ピペラジノエチルエステルP-
オキシド2 塩酸塩1.4 gに3.6%硝酸10 mLを
加え、50℃で10分間攪拌した。

冷却後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で中和し、
クロロホルムで抽出した。無水硫酸ナトリウムで
乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲル
クロマトグラフィー(展開溶媒、酢酸エチル R_f
=0.5)に付し、表記化合物1.2 g(収率95%)

を黄色油状物質として得た。

以下に分析値を示す。

NMR δ (ppm) CDC₂Cl₂

1.02(3H, dd, J=1.6Hz, 6.2Hz), 1.16(3H, dd, J =
1.6Hz, 6.2Hz), 1.12(1H, m), 1.57(1H, m), 2.20~
2.50(10H, m), 2.59(3H, s), 2.99(3H, s), 3.90~4.
10(2H, m), 4.19(1H, s), 4.60~4.80(2H, m), 7.17(
2H, t, J=7.4Hz), 7.26(4H, dd, J=7.4Hz, 7.0H
z), 7.39(4H, d, J=7.0Hz), 7.53(1H, m), 7.59(1H,
m), 8.15(1H, m), 8.25(1H, m)

MS (FAB) 699 (50%, M+1),
167 (100%)

酸化例2

5-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン-
2-イル)-2,6-ジメチル-4-(3-ニトロフェニル)-
3-ピリジンカルボン酸 2-(N-フェニル)アミ
ノエチルエステルP-オキシドの合成

5-(5,5-ジメチル-1,3,2-ジオキサホスホリナン-
2-イル)-1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-4-(3-ニト
ロフェニル)-3-ピリジンカルボン酸 2-(N-フェ

ニル) アミノエチルエステルP-オキシド5.6 gを酢酸20 mlに溶解し、三酸化クロム2 gを加え、100℃で30分間加熱した。

冷却後、減圧下溶媒を留去し、残渣に飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え中和し、酢酸エチル100 mlで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣にメタノール10 ml、エタノール10 ml、パラトルエンホルホン酸2 gを加え、7時間加熱還流した。減圧下溶媒を留去した後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加え酢酸エチル100 mlで抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(展開溶媒、酢酸エチル Rf=0.6)に付し、表記化合物4.2 g(収率79%、融点105~106℃)を黄色結晶として得た。

以下に分析値を示す。

NMR δ (ppm) CDC₂ :

0.75(3H, s), 1.09(3H, s), 2.60(3H, s), 2.89(3H, s), 3.0~3.70(6H, m), 4.14(2H, t, J=6Hz), 6.30(

~8.30(9H, m)

(実施例)

次に、本発明の化合物を含有する薬剤の実施例を示した。

実施例1 経口用硬カプセル剤

化合物(2)の塩酸塩25 g、アドリアマイシン5 gおよびポリオキシエチレンひまし油7.5 gをメタノールに溶解し、次に無水けい酸25 gを混合した。メタノールを蒸発した後、さらにカルボキシメチルセルロースカルシウム5 g、とうもろこし澱粉5 g、ヒドロキシプロピルセルロース7.5 gおよび被結晶セルロース20 gを混合し、30 mlの水を加えて練合しそして粒状化した。これをNo.24メッシュ(B.S.)のスクリーンを付した造粒機で造粒した。顆粒は水分5%以下に乾燥しそしてNo.16メッシュ(B.S.)のふるいで処理した。次にこの粒子をカプセル充填機で1カプセル当たり200 mgを充填した。

実施例2 経口用軟カプセル剤

化合物(2)の塩酸塩30 g、アドリアマイシン7.

5 gおよびポリエチレングリコール(マクロゴール400)130 gを混合して均一な溶液とした。

別にゼラチン93 g、グリセリン19 g、D-ソルビトール10 g、パラオキシ安息香酸エチル0.4 g、パラオキシ安息香酸プロピル0.2 gおよび酸化チタン0.4 gの組成からなるゼラチン溶液を調製し、これをカプセル皮膜剤として手動式平板打抜法により内容物190 mgを含有するソフトカプセルを製造した。

実施例3 経口用軟カプセル剤

化合物(2)の塩酸塩40 g、アドリアマイシン4 gおよびポリエチレングリコール(マクロゴール400)120 gを混合して均一な溶液とした。

別にゼラチン90 g、グリセリン16 g、D-ソルビトール8 g、パラオキシ安息香酸エチル0.35 g、パラオキシ安息香酸プロピル0.2 gおよび酸化チタン0.3 gの組成からなるゼラチン溶液を調製し、これをカプセル皮膜剤として手動式平板打抜法により内容物180 mgを含有するソフトカプセルを製造した。

実施例4 注射剤

化合物(2)の塩酸塩1 g、アドリアマイシン1 g、落花生油適量およびベンジルアルコール1 gを混合し、さらに落花生油を使用して全量を100 mlとした。この溶液を無菌操作によりアンプルに1 ml分注して融閉した。

実施例5 注射剤

化合物(2)の塩酸塩1 g、アドリアマイシン1 g、水素添加ひまし油ポリオキシエチレン(60モル)エーテル(商品名: ニッコールHC060)5.0 g、プロピレングリコール20 g、グリセリン10 gおよびエチルアルコール5.0 gを混合し、これに蒸留水100 mlを加えて攪拌した。この溶液を無菌操作によりアンプル2.0 mlに分注して融閉した。

実施例6 注射剤

化合物(2)の塩酸塩1 g、アドリアマイシン1 g、水素添加ひまし油ポリオキシエチレン(60モル)エーテル(商品名: ニッコールHC060)5.0 g、プロピレングリコール20 g、グリセリン10 gお

およびエチルアルコール5.0 gを混合し、これに蒸留水100 mlを加えて攪拌した。この溶液を無菌操作によりアンプル2.0 mlに分注して融閉した。

実施例7 経口用硬カプセル剤

化合物(2)の塩酸塩2.5 g、ピンクリスチン5 gおよびポリオキシエチレンひまし油7.5 gをメタノールに溶解し、次に無水けい酸2.5 gを混合した。メタノールを蒸発した後、さらにカルボキシメチルセルロースカルシウム5 g、とうもろこし澱粉5 g、ヒドロキシプロピルセルロース7.5 gおよび被結晶セルロース2.0 gを混合し、30 mlの水を加えて練合しそして粒状化した。これをNo.24メッシュ(B.S.)のスクリーンを付した造粒機で造粒した。顆粒は水分5%以下に乾燥しそしてNo.16メッシュ(B.S.)のふるいで処理した。

次にこの粒子をカプセル充填機で1カプセル当たり200 mgを充填した。

実施例8 経口用軟カプセル剤

化合物(2)の塩酸塩3.0 g、ピンクリスチン7.5

gおよびポリエチレングリコール(マクロゴール400)130 gを混合して均一な溶液とした。別にゼラチン9.3 g、グリセリン1.9 g、D-ソルビトール1.0 g、パラオキシ安息香酸エチル0.4 g、パラオキシ安息香酸プロピル0.2 gおよび酸化チタン0.4 gの組成からなるゼラチン溶液を調製し、これをカプセル皮膜剤として手動式平板打抜法により内容物190 mgを含有するソフトカプセルを製造した。

実施例9 経口用軟カプセル剤

化合物(2)の塩酸塩4.0 g、ピンクリスチン4 gおよびポリエチレングリコール(マクロゴール400)120 gを混合して均一な溶液とした。

別にゼラチン9.0 g、グリセリン1.6 g、D-ソルビトール8 g、パラオキシ安息香酸エチル0.35 g、パラオキシ安息香酸プロピル0.2 gおよび酸化チタン0.3 gの組成からなるゼラチン溶液を調製し、これをカプセル皮膜剤として手動式平板打抜法により内容物180 mgを含有するソフトカプセルを製造した。

実施例10 注射剤

化合物(2)の塩酸塩1 g、ピンクリスチン1 g、落花生油適量およびベンジルアルコール1 gを混合し、さらに落花生油を使用して全量を100 ccとした。この溶液を無菌操作によりアンプルに1 ml分注して融閉した。

実施例11 注射剤

化合物(2)の塩酸塩1 g、ピンクリスチン1 g、水素添加ひまし油ポリオキシエチレン(60モル)エーテル〔商品名; ニッコールHCO 60〕5.0 g、プロピレングリコール2.0 g、グリセリン1.0 gおよびエチルアルコール5.0 gを混合し、これに蒸留水100 mlを加えて攪拌した。この溶液を無菌操作によりアンプル2.0 mlに分注して融閉した。

実施例12 注射剤

化合物(2)の塩酸塩1 g、ピンクリスチン1 g、水素添加ひまし油ポリオキシエチレン(60モル)エーテル〔商品名; ニッコールHCO 60〕5.0 g、プロピレングリコール2.0 g、グリセリン1.0 g

およびエチルアルコール5.0 gを混合し、これに蒸留水100 mlを加えて攪拌した。この溶液を無菌操作によりアンプル2.0 mlに分注して融閉した。

次に、本発明の化合物を抗癌剤と別に投与する場合の薬剤の製法の実施例を記載した。

実施例13 錠剤

成分(1000錠)

実施例(2)の化合物の塩酸塩	55.0 (g)
乳糖	190.0
コーンスターチ	75.0
微結晶セルロース	25.0
メチルセルロース	3.0
ステアリン酸マグネシウム	2.0
	350.0

上記成分分量を計り、V型混合機に入れ、均一に混合する。この混合粉末を直接打錠法で錠剤とする。一錠当たりの重量は350 mgである。

実施例14 カプセル剤

成分 (1000錠)

実施例(2)の化合物の塩酸塩	55 (g)
コーンスターチ	145
微結晶セルロース	145
ステアリン酸マグネシウム	5
	350

上記成分分量を計り、V型混合機に入れ、均一に混合する。この混合粉末を硬カプセルに充填する。1カプセル当りの内容物は350mgである。

実施例15 シロップ剤

成分 (2%液)

実施例(2)の化合物の塩酸塩	2.0 (g)
白糖	30.0
グリセリン	5.0
香味剤	0.1
96%エタノール	10.0
p-オキシ安息香酸メチル	0.03

蒸留水 全量100.0gにする量

白糖および実施例1の化合物の塩酸塩を60gの温水に溶解した後、冷却後、グリセリンおよびエタノールに溶解した香味剤溶液を加えた。ついで

この混合物に水を加えて全量100.0gにした。

実施例16 散剤

実施例(2)の化合物の塩酸塩	5.0 (g)
乳糖	84.0
微結晶セルロース	10.0
メチルセルロース	1.0
	100.0

上記成分分量を計り、V型混合機に入れ、均一に混合した。

実施例17 注射剤

化合物(2)の塩酸塩1g、落花生油適量およびベンジルアルコール1gを混合し、さらに落花生油を使用して全量を100ccとした。この溶液を無菌操作によりアンプルに1ml分注して融閉した。

特許出願人 日産化学工業株式会社

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載
 【部門区分】第 3 部門第 2 区分
 【発行日】平成 9 年（1997）4 月 28 日

【公開番号】特開平 2-138221
 【公開日】平成 2 年（1990）5 月 28 日
 【年通号数】公開特許公報 2-1383
 【出願番号】特願平 1-168549
 【国際特許分類第 6 版】

A61K 31/675 AGA
 ADU

// C07F 9/58
 9/6558
 9/6574

【F I】

A61K 31/675 AGA 8314-4C
 ADU

C07F 9/58 A 9450-4H
 9/6558 9450-4H
 9/6574 9450-4H

手続補正書（自発）

平成 8 年 6 月 25 日

特許庁長官殿

1. 事件の表示 平成 1 年特許願第 168549 号

2. 発明の名称

抗糖尿病増強剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 東京都千代田区神田錦町 3 丁目 7 番地 1

名 称 日産化学工業株式会社

代 表 者 徳 島 秀 一

連絡先 TEL 0474-65-1120

FAX 0474-62-5133

4. 補正命令の口付

自発

5. 補正により増加する請求項の数 0

6. 補正の対象

(1) 明細書の特許請求の範囲

(2) 明細書の発明の詳細な説明の欄

7. 補正の内容

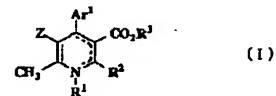
(1) 特許請求の範囲

別紙のとおり

(2) 明細書第 8 頁第 6 行目～明細書第 11 頁第 7 行目の記載を

「

本発明者らは意外にも一般式 (I)



〔式中、Ar¹は NO₂、CF₃、Br、Cl、F、R⁶（R⁶は炭素数 1～4 のアルキルを意味する）、OH、OR⁶、OCHF₂、COOR⁶、NH₂、NHR⁶、NR⁶R⁷（R⁷は R⁶と同じ意味）、CONH₂、CONHR⁶、CONR⁶R⁷、COSR⁶、SR⁶、S(O)R⁶、S(O)₂R⁶、SO₂H、SO₃R⁶、SO₂NH₂、SO₂NHR⁶、SO₂NR⁶R⁷、CN およびフェニルオキシの中から選択された 1 個もしくは 2 個の置換基によって任意に置換されてもよいフェニル、ピリジル、フリル、2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イルを意味し；

含酸素ヘテロ環部分は、1,4-ジヒドロピリジン環又はピリジン環を意味し；

Z は一般式 (II)



〔式中、R⁴、R⁵は同一または相異なり OH、炭素数 1～12 個からなる直鎖のまたは分岐した第 1 または第 2 級アルキルオキシ、炭素数 3～6 の直鎖のまたは分岐したアルケニルオキシ又はアルキニルオキシ、炭素数 3～6 のシクロアル

キルオキシ、炭素数3～6のシクロアルキルによって置換された炭素数1～6のアルコキシ、 OAr^2 (Ar^2 はハロゲン原子、炭素数1～3のアルキルまたは炭素数1～3のアルコキシによって任意に置換されてもよいフェニルを意味する)、 OANR^6R^7 (A は炭素数1～3のアルキルまたは Ar^2 によって任意に置換されていてもよい炭素数2～6のアルキレンを意味する)、 $\text{OAN}(\text{CH}_2\text{Ar}^2)\text{R}^6$ 、 OAR^6 、 OACN 、 NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^7 、1-ピペリジニルまたは1-ピロリジニルを意味するか、 R^6 、 R^7 が一緒になって OYO (Y は R^6 、 CO_2R^6 、 OR^6 または A によって置換されてもよい炭素数2～4個の直鎖のアルキレンを意味する)、 NHYO 、 R^6NYO 、 NHYNH 、 R^6NHYNH または R^6NHYNR^7 を意味する)を意味し、含窒素ヘテロ環部分がピリジン環の場合、上記の他に CO_2R^6 (R^6 は、後述する R^3 と同じ意味を授け)を意味し;

R^1 は、含窒素ヘテロ環が1,4-ジヒドロピリジン環の場合のみ存在して、水素原子、 R^6 、 ANR^6R^7 、 $\text{AN}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ 、 AOR^6 または CH_2Phenyl を意味し;

R^2 は、 R^6 、 Ar^2 、 $\text{Ar}^2\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{Ar}^2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ 、 CHO 、 CN 、 CH_2OH 、 CH_2OR^6 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NR}^6$ 、 NH_2 、 NHR^6 または NR^6R^7 を意味し;

R^3 は、水素原子、炭素数1～12個からなる直鎖のまたは分岐したアルキル、炭素数3～6の直鎖のまたは分岐したアルケニル又はアルキニル、炭素数3～6のシクロアルキル、炭素数3～6個のシクロアルキルによって置換された炭素数1～6のアルキル、 AOR^6 、 $\text{AO}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^2$ (m は0～3の整数を意味する)、 $(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^2$ 、 ANH_2 、 ANHNR^6 、 ANR^6R^7 、 $\text{ANR}^6(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^2$ 、 $\text{AN}[(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^2][(\text{CH}_2)_n\text{Ar}^3]$ (n は m と同じ意味であり、 Ar^3 は Ar^2 と同じ意味である)、1-ベンジル-4-ピペリジニル、1-ベンジル-2-ピペリジニル、2-ピリジニル

含窒素ヘテロ環部分は1,4-ジヒドロピリジン環又はピリジン環を意味し;
Zは一般式 (II)



(式中、 R^4 、 R^5 は同一または相異なるOH、炭素数1～12個からなる直鎖のまたは分岐した第1または第2級アルキルオキシ、炭素数3～6の直鎖のまたは分岐したアルケニルオキシ又はアルキニルオキシ、炭素数3～6のシクロアルキルオキシ、炭素数3～6のシクロアルキルによって置換された炭素数1～6のアルコキシ、 OAr^2 (Ar^2 はハロゲン原子、炭素数1～3のアルキルまたは炭素数1～3のアルコキシによって任意に置換されてもよいフェニルを意味する)、 OANR^6R^7 (A は炭素数1～3のアルキルまたは Ar^2 によって任意に置換されていてもよい炭素数2～6のアルキレンを意味する)、 $\text{OAN}(\text{CH}_2\text{Ar}^2)\text{R}^6$ 、 OAR^6 、 OACN 、 NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^7 、1-ピペリジニルまたは1-ピロリジニルを意味するか、 R^4 、 R^5 が一緒になって OYO (Y は R^6 、 CO_2R^6 、 OR^6 または A によって置換されてもよい炭素数2～4個の直鎖のアルキレンを意味する)、 NHYO 、 R^6NYO 、 NHYNH 、 R^6NHYNH または R^6NHYNR^7 を意味する)を意味し;

R^1 は、含窒素ヘテロ環が1,4-ジヒドロピリジン環の場合のみ存在して、 $\text{AN}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$ を意味し;

R^2 は、 R^6 、 Ar^2 、 $\text{Ar}^2\text{CH}=\text{CH}$ 、 $\text{Ar}^2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2$ 、 CHO 、 CN 、 CH_2OH 、 CH_2OR^6 、 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{NR}^6$ 、 NH_2 、 NHR^6 または NR^6R^7 を意味し;

R^3 は、水素原子、炭素数1～12個からなる直鎖のまたは分岐したアルキル、炭素数3～6の直鎖のまたは分岐したアルケニル又はアルキニル、炭素数3～6のシクロアルキル、炭素数3～6個のシクロアルキルによって置換された炭

ルメチル、3-ピリジニルメチル、AQ (Q は、 $(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^2$ により置換されてもよいピロリジンもしくはピペリジンを意味する)、4- R^6 -1-ピペラジニル、4- Ar^2 -1-ピペラジニル、4- $(\text{Ar}^2)_2\text{CH}$ -1-ピペラジニルまたは4- $(\text{Ar}^2)_2\text{CH}$ -1-(1, 4-ジアザ-シクロヘプタール)を意味する。]

に補正する。

(3) 明細書第21頁第17行目の

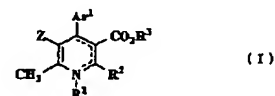
「EMR増地」とあるのを、「MEM増地」と補正する。

(4) 明細書第17頁第1行目と第2行目の間に

「

本発明の化合物のうち、下記の化合物は、新規化合物である。

一般式 (I)



(式中、 Ar^1 は NO_2 、 CF_3 、 Br 、 Cl 、 F 、 R^6 (R^6 は炭素数1～4のアルキルを意味する)、 OH 、 OR^6 、 OCHF_2 、 COOR^6 、 NH_2 、 NHR^6 、 NR^6R^7 (R^7 は R^6 と同じ意味)、 CONH_2 、 CONR^6 、 CONR^6R^7 、 COSR^6 、 SR^6 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^6$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、 SO_2H 、 SO_3R^6 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^6 、 $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 CN およびフェニルオキシの中から選択された1個もしくは2個の置換基によって任意に置換されてもよいフェニル、ピリジル、フリルカ、2, 1, 3-ペンゾオキサジアゾール-4-イルを意味し;

炭素1～6のアルキル、 AOR^6 、 $\text{AO}(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^2$ (m は0～3の整数を意味する)、 $(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^2$ 、 ANH_2 、 ANHNR^6 、 ANR^6R^7 、 $\text{ANR}^6(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^2$ 、 $\text{AN}[(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^2][(\text{CH}_2)_n\text{Ar}^3]$ (n は m と同じ意味であり、 Ar^3 は Ar^2 と同じ意味である)、1-ベンジル-4-ピペリジニル、1-ベンジル-2-ピペリジニル、2-ピリジニルメチル、3-ピリジニルメチル、AQ (Q は、 $(\text{CH}_2)_m\text{Ar}^2$ により置換されてもよいピロリジンもしくはピペリジンを意味する)、4- R^6 -1-ピペラジニル、4- Ar^2 -1-ピペラジニル、4- $(\text{Ar}^2)_2\text{CH}$ -1-ピペラジニルまたは4- $(\text{Ar}^2)_2\text{CH}$ -1-(1, 4-ジアザ-シクロヘプタール)を意味する。]

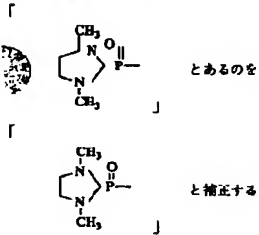
により表わされる化合物またはこれらの化合物の薬理上許容される塩。

本発明の化合物のなかで、好ましい新規化合物として下記の化合物を挙げる事ができる。

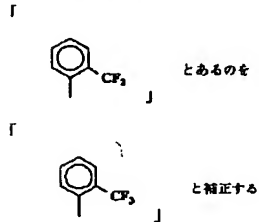
2, 6-ジメチル-5-(4, 5-ジメチル-2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスホリタン-2-イル)-4-(3-ニトロフェニル)-3-ピリジニルカルボン酸 2-[4-ジフェニルメチルピペラジニ-1-イル]エチルエステル。
1, 4-ジヒドロ-2, 5-ジメチル-5-(5, 5-ジメチル-2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスホリタン-2-イル)-1-モルホリノエチル-4-(3-ニトロフェニル)-3-ピリジニルカルボン酸 2-[ベンジル (フェニル) アミノ]エチルエステル。

を加入する。

(5) 明細書第2頁第2行目記載の化合物のZとして



(6) 明細書第3頁第1行目記載の化合物のAr¹として



(7) 明細書第6頁第14行目記載の

「融閉したq」とあるのを「融閉した。」と補正する。

てもよい炭素数2～6のアルキレンを意味する)、OAN(CH₂Ar²)R⁶、OAR⁶、OACN、NH₂、NHR⁶、NR⁶R⁷、1-ピペリジニルまたは1-ピロリジニルを意味するか、R⁶、R⁷が一緒になってOYO (YはR⁶、CO₂R⁶、OR⁶またはAによって置換されてもよい炭素数2～4個の直鎖のアルキレンを意味する)、NHYO、R⁶NYO、NHYNH、R⁶NYNHまたはR⁶NYNR⁷を意味する)を意味し、含窒素ヘテロ環部分がピリジン環の場合、上記の他にCO₂R⁶ (R⁶は、後述するR²と同じ意味を意味する)を意味し;

R¹は、含窒素ヘテロ環が1,4-ジヒドロピリジン環の場合のみ存在して、水素原子、R⁶、ANR⁶R⁷、AN(CH₂CH₂)₂O、AOR⁶またはCH₂Phenylを意味し;

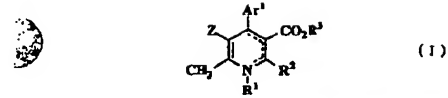
R²は、R⁶、Ar²、Ar²CH=CH、Ar²CH(OH)CH₂、CHO、CN、CH₂OH、CH₂OR⁶、CH₂CH₂N(CH₂CH₂)₂NR⁶、NH₂、NHR⁶またはNR⁶R⁷を意味し;

R³は、水素原子、炭素数1～12個からなる直鎖のまたは分岐したアルキル、炭素数3～6の直鎖のまたは分岐したアルケニル又はアルキニル、炭素数3～6のシクロアルキル、炭素数3～6個のシクロアルキルによって置換された炭素数1～6のアルキル、AOR⁶、AO(CH₂)_mAr² (mは0～3の整数を意味する)、(CH₂)_mAr²、ANH₂、ANH₂R⁶、ANR⁶R⁷、ANR⁶(CH₂)_mAr²、AN[(CH₂)_mAr²][(CH₂)_nAr³] (nはmと同じ意味であり、Ar³はAr²と同じ意味である。)、1-ベンジル-4-ピペリジニル、1-ベンジル-2-ピペリジニル、2-ピリジニルメチル、3-ピリジニルメチル、AQ (Qは、(CH₂)_mAr² により置換されてもよいピロリジンもしくはピペリジンを意味する。)、4-R⁶-1-ピペラジニル、4-Ar²-1-ピペラジニル、4-(Ar²)₂CH-1-ピペラジニルまたは4-(Ar²)₂CH-1-(1,4-ジアザシクロヘプタレン)を意味する。]

別紙

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式 (I)



[式中、Ar¹はNO₂、CF₃、Br、Cl、F、R⁶ (R⁶は炭素数1～4のアルキルを意味する)、OH、OR⁶、OCHF₂、COOR⁶、NH₂、NHR⁶、NR⁶R⁷ (R⁷はR⁶と同じ意味)、CONH₂、CONHR⁶、CONR⁶R⁷、COSR⁶、SR⁶、S(O)R⁶、S(O)₂R⁶、SO₃H、SO₃R⁶、SO₂NH₂、SO₂NHR⁶、SO₂NR⁶R⁷、CNおよびフェニルオキシの中から選択された1個もしくは2個の置換基によって任意に置換されてもよいフェニル、ピリジル、フリルか、2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イルを意味し;

含窒素ヘテロ環部分は、1,4-ジヒドロピリジン環又はピリジン環を意味し;
Zは一般式 (II)

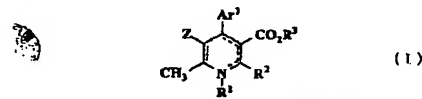


[式中、R⁴、R³は同一または相異なりOH、炭素数1～12個からなる直鎖のまたは分岐した第1または第2級アルキルオキシ、炭素数3～6の直鎖のまたは分岐したアルケニルオキシ又はアルキニルオキシ、炭素数3～6のシクロアルキルオキシ、炭素数3～6のシクロアルキルによって置換された炭素数1～6のアルコキシ、OAr² (Ar²はハロゲン原子、炭素数1～3のアルキルまたは炭素数1～3のアルコキシによって任意に置換されてもよいフェニルを意味する)、OANR⁶R⁷ (Aは炭素数1～3のアルキルまたはAr²によって任意に置換されてい

により置換される化合物またはこれらの化合物の製薬上許容される塩を含有することを特徴とする抗癌剤の薬効増強剤。

(2) 請求項 (1) 記載の化合物の中で、一般式 (I) の置換基R¹、R²、R³、R⁴、R⁵のいずれかに、塩を形成しうる塩基性窒素原子を少なくとも1個含有する化合物、又はこれらの化合物の製薬上許容される塩を含有することを特徴とする抗癌剤の薬効増強剤。

(3) 一般式 (I)



[式中、Ar¹はNO₂、CF₃、Br、Cl、F、R⁶ (R⁶は炭素数1～4のアルキルを意味する)、OH、OR⁶、OCHF₂、COOR⁶、NH₂、NHR⁶、NR⁶R⁷ (R⁷はR⁶と同じ意味)、CONH₂、CONHR⁶、CONR⁶R⁷、COSR⁶、SR⁶、S(O)R⁶、S(O)₂R⁶、SO₃H、SO₃R⁶、SO₂NH₂、SO₂NHR⁶、SO₂NR⁶R⁷、CNおよびフェニルオキシの中から選択された1個もしくは2個の置換基によって任意に置換されてもよいフェニル、ピリジル、フリルか、2,1,3-ベンゾオキサジアゾール-4-イルを意味し;

含窒素ヘテロ環部分は1,4-ジヒドロピリジン環又はピリジン環を意味し;
Zは一般式 (II)



[式中、R⁴、R³は同一または相異なりOH、炭素数1～12個からなる直鎖のまたは分岐した第1または第2級アルキルオキシ、炭素数3～6の直鎖のまたは

分岐したアルケニルオキシ又はアルキニルオキシ、炭素数3～6のシクロアルキルオキシ、炭素数3～6のシクロアルキルによって置換された炭素数1～6のアルコキシ、 OA^2 (A^2 はハロゲン原子、炭素数1～3のアルキルまたは炭素数1～3のアルコキシによって任意に置換されてもよいフェニルを意味する)、 $OANR^2$ (A は炭素数1～3のアルキルまたは A^2 によって任意に置換されてもよい炭素数2～6のアルキレンを意味する)、 $OAN(CH_2A^2)R^2$ 、 $OAOR^2$ 、 $OACN$ 、 NH_2 、 NHR^2 、 NR^2R^2 、1-ピペリジニルまたは1-ピロリジニルを意味するか、 R^2 が一般になつて OYO (Y は R^2 、 CO_2R^2 、 OR^2 または A によって置換されてもよい炭素数2～4個の直鎖のアルキレンを意味する)、 $NHYO$ 、 R^2NYO 、 $NHYNH$ 、 R^2NYNH または R^2NYNR^2 を意味する)を意味し、

R^4 は、含窒素ヘテロ環が1,4-ジヒドロピリジン環の場合のみ存在して、 $AN(CH_2CH_2)_2O$ を意味し、

R^2 は、 R^2 、 A^2 、 $A^2CH=CH$ 、 $A^2CH(OH)CH_2$ 、 CHO 、 CN 、 CH_2OH 、 CH_2OR^2 、 $CH_2CH_2N(CH_2CH_2)_2NR^2$ 、 NH_2 、 NHR^2 または NR^2R^2 を意味し、

R^2 は、水素原子、炭素数1～12個からなる直鎖のまたは分岐したアルキル、炭素数3～6の直鎖のまたは分岐したアルケニル又はアルキニル、炭素数3～6のシクロアルキル、炭素数3～6個のシクロアルキルによって置換された炭素数1～6のアルキル、 AOR^2 、 $AO(CH_2)_m A^2$ (m は0～3の整数を意味する)、 $(CH_2)_m A^2$ 、 ANH_2 、 $ANH R^2$ 、 ANR^2R^2 、 $ANR^2(CH_2)_m A^2$ 、 $ANI(CH_2)_m A^2$ 、 $II(CH_2)_n A^2$ (n は0と同じ意味であり、 A^2 は A^2 と同じ意味である)、1-ベンジル-4-ピペリジニル、1-ベンジル-2-ピペリジニル、2-ピロリジニルメチル、3-ピロリジニルメチル、 AO (O は、 $(CH_2)_m A^2$ により置換されてもよいピロリジニルもしくはピペリジニルを意味する)、4- R^2 -1-ピペリジニル、4-

A^2 -1-ピペリジニル、4- $(A^2)_2CH$ -1-ピペリジニルまたは4- $(A^2)_2CH$ -1-1, 4-ジアザ-シクロヘプタニル)を意味する。]

により表わされる化合物またはこれらの化合物の鹽類と許容される塩。

(4) 請求項(3)記載の化合物において、置換化合物が、2, 5-ジメチル-5-(4, 6-ジメチル-2-オキシ-1, 3, 2-ジオキサホスホリチン-2-イル)-4-(3-ニトロフェニル)-3-ピロリジニルカルボン酸 2-14-ニジフェニルメチルピペリジニ-1-イル)エチルエステルであること。

(5) 請求項(1)、(2)、(3)又は(4)に記載の化合物と抗癌剤を有効成分として含む医薬品。